

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE N°.....
129

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

STAIERMAN Milou

Né le 8 Janvier 1908, à Bacau (Roumanie)

La fièvre en dehors de l'infection

Contribution à l'Étude du Mécanisme de la thermorégulation

Président : Monsieur LOEPER, Professeur

Librairie L. RODSTEIN
17, Rue Cujas 17, — PARIS (V^e)

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

N°.....

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

STAIERMAN Milou

Né le 8 Janvier 1908, à Bacau (Roumanie)

La fièvre en dehors de l'infection

Contribution à l'Étude du Mécanisme de la thermorégulation

Président : Monsieur LOEPER, Professeur

Librairie L. RODSTEIN

17, Rue Cujas 17, — PARIS (V^e)

1934

I. — PROFESSEURS

Le Doyen G. ROUSSY

Anatomie	MM. ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie . .	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale	{ CARNOT.
	{ BEZANÇON.
	{ ACHARD.
	{ MARCEL LABBÉ.
	{ LEREBoullet.
	{ NOBECOURT.
	H. CLAUDE.
Hygiène et clinique de la première enfance	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	GUILLAIN.
Clinique des maladies mentales et des ma- ladies de l'encéphale	LEMIERRE.
Clinique des maladies cutanées et syphi- litiques	LENORMANT.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Cliniques des maladies infectieuses	{ GREGOIRE.
	{ GOSSET.
Clinique chirurgicale	{ TERRIEN.
	{ MARION.
	{ COUVELAIRE.
	{ BRINDEAU.
	{ JEANNIN.
	{ J.-L. FAURE.
Clinique gynécologie	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopé- die	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	PIERRE DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SERGENT.
Clinique propédeutique	LÉON BERNARD.
Clinique de la tuberculose	
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a- dulte	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	{ HOVELACQUE.
	{ MAUCLAIRE.
	{ MULON.
	{ VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiâtrie.....	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale.....	AUBERTIN.
Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Pathologie chirurgicale.....	BROCC.
Pathologie médicale.....	BRULÉ.
Pharmacologie.....	BUSQUET.
Pathologie chirurgicale.....	CADENAT.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Physiologie.....	CHAILLEY-BERT-
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Physique.....	DOGNON.
Pathologie médicale.....	DONZELOT.
Obstétrique.....	ECALLE.
Urologie.....	FEY.
Bactériologie.....	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	GATHELLIER.
Pathologie chirurgicale.....	GIROUD.
Histologie.....	DE GAUDART D'ALLAINES.
Oto-rhino-laryngologie.....	HALPHEN.
Pathologie médicale.....	HARVIER.
Pharmacologie.....	HAZARD.
Anatomie pathologique.....	HUGUENIN.
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
Hygiène.....	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.
Pathologie médicale.....	LAROCHE GUY.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Neuro-psychiâtrie.....	LÉVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	LIAN.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale.....	MOURE.
Histologie.....	MULON.
Anatomie pathologique.....	OBERLING.
Anatomie.....	OLIVIER.
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique.....	PORTES.
Pathologie médicale.....	QUÉNU.
Physiologie.....	RICHET Fils.
Chimie biologique.....	SANNIÉ.
Dermatologie et syphiligraphie.....	SÉZARY.
Pathologie chirurgicale.....	VALLERY-RADOT.
Ophthalmologie.....	(Pasteur).
	VELTER.
Obstétrique.....	VIGNES.
Obstétrique.....	VAUDESCAL.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Obstétrique	LEQUEUX.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	RETERER
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

MM.

Clinique médicale.....	ABRAMI.
Clinique médicale.....	AUBERTIN.
Clinique médicale.....	BRULE.
Clinique médicale.....	CHIRAY.
Clinique médicale.....	DUVOIR.
Clinique médicale.....	HARVIER.
	LIAN.
Clinique obstétricale.....	GUENIOT.
Clinique obstétricale.....	LE LORIER.
Clinique obstétricale.....	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale.....	METZGER.
Clinique chirurgicale.....	BASSET.
Clinique chirurgicale.....	CADENAT.
Clinique chirurgicale.....	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale.....	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale.....	MOURE.
Clinique chirurgicale.....	SCHWARTZ.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.....	MAUCLAIRE, professeur sans chaire.
Stomatologie	FREY.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE.

Bien faible hommage de ma
profonde tendresse et de ma
reconnaissance infinie.

A LA MÉMOIRE DE MON BEAU-FRÈRE.

Exemple de travail et d'honnêteté, ma gratitude et mon souvenir attristés.

AUX MIENS,

A MES AMIS.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,

Monsieur le Préfesseur LOEPER,

Professeur de Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de l'Hô-
pital de la Pitié, Officier de la
Légion d'Honneur.

Qu'il veuille bien agréer
l'hommage de notre respectueuse
gratitude pour le grand honneur
qu'il nous a fait d'accepter la
Présidence de notre Thèse.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX,

A MES MAITRES A LA FACULTÉ.

INTRODUCTION

On sait depuis les travaux mémorables de Lavoisier que l'essentiel des processus vitaux est un phénomène de combustion. Cette combustion vitale dégage de la chaleur, c'est cette chaleur qu'il convient d'appeler la *chaleur animale*. On savait donc depuis la fin du XVII^e siècle que tout être vivant dégageait de la chaleur, mais on ne savait pas que dans les organismes complexes il y avait une régulation de cette thermogénèse vitale.

Ce n'est qu'en 1867 que Zanders-Ezn a divisé le règne animal en deux grandes classes au point de vue de la production de chaleur : la première catégorie comprenait des *homéothermes* (Mammifères et Oiseaux) dont la température est maintenue constante, la seconde est constituée par les *poïkilothermes* (les autres Vertébrés et tous les Invertébrés) qui n'ont pas de régulation thermique.

La production de chaleur et sa conservation ne sont donc contrôlées que chez les Mammifères et les Oiseaux, il ne peut donc y avoir de fièvre que chez ces animaux ; les autres subissent passivement les variations de la température extérieure : ils se refroidissent lorsqu'il fait froid et se réchauffent à la chaleur.

Envisagée d'un point de vue finaliste, la disposition homéotherme a des avantages, elle représente même un perfectionnement, puisque l'organisme se maintient

constamment à la température optima pour tous les processus vitaux : aux environs de 37° pour l'Homme. Cependant, l'homéothermie rend l'Homme plus fragile. On sait qu'un écart de quelques degrés de plus ou de moins suffit pour amener la mort. L'animal homéotherme est donc à la merci d'un dérèglement de son appareil thermorégulateur.

* * *

On comprend ainsi l'intérêt qui s'attache à l'étude de cet appareil. C'est la reconnaissance de son fonctionnement qui nous éclairera sur la nature de la fièvre, sur les causes qui la déterminent et sur les moyens de s'y opposer. Avant d'aborder l'étude de la fièvre en dehors de l'infection, nous allons donc étudier rapidement la *régulation nerveuse centrale de la température* (I) et les deux principaux processus de régulation : la *régulation chimique* (II) et la *régulation physique* (III).

Ce sont ces études préliminaires qui nous permettront de comprendre qu'il n'existe aucune raison à ce que la fièvre soit un symptôme exclusif de l'infection. Toute cause qui apporte une perturbation directe ou indirecte de la régulation chimique est susceptible de provoquer de la fièvre.

* * *

Dans tous les systèmes nosologiques édifiés jusqu'ici, la fièvre a joué un rôle important. On a décrit depuis Hippocrate une variété innombrable de fièvres, considérée chacune comme une entité morbide. Dans notre noso-

logie moderne, la fièvre, dûment constatée au thermomètre, n'est plus une maladie, mais un symptôme. Ce symptôme est primordial et, aux yeux de la majorité des médecins, est devenu pathognomonique pour un état infectueux.

Il n'est pas douteux, en effet, que dans l'immense majorité des cas l'élévation de la température est due aux toxines microbiennes. Il existe même certainement une électivité d'action de ces toxines sur les centres thermorégulateurs. Nous étudierons d'ailleurs le mécanisme de la fièvre dans l'infection à propos des fièvres toxiques.

Toute fièvre se produit par l'intermédiaire d'une atteinte des centres nerveux, des terminaisons nerveuses ou de la cellule elle-même. Nous commencerons par l'étude de la *fièvre nerveuse* dans son sens clinique (IV) c'est-à-dire accompagnant l'atteinte du système nerveux, puis nous étudierons les *fièvres toxiques* (V) qui comprennent la grande majorité des hyperthermies. Nous insisterons cependant particulièrement sur la fièvre toxique proprement dite, c'est-à-dire celle qui est déterminée par des substances toxiques non microbiennes : poisons végétaux, protéines étrangères, produits d'autolyse des tissus normaux ou néoplasiques, etc.

L'action des glandes endocrines sur la thermogénèse est incontestable, aussi leur consacrerons-nous un chapitre : les *fièvres endocriniennes* (VI). Il semble également que la *carence* en certaines vitamines peut déterminer l'élévation anormale de la température (VII).

Nous terminerons enfin notre travail en montrant quelques *conséquences cliniques* qui découlent de ces

faits (VIII). Car, s'il est vrai que presque toute fièvre est due à un processus infectueux, il est incontestable que d'autres causes peuvent la déterminer également. Nous croyons avoir apporté quelques arguments dans ce travail.

La Régulation nerveuse centrale de la température .

La possibilité d'une action du système nerveux sur la température de l'organisme a déjà été envisagée par Claude Bernard et par Goltz. Les preuves en faveur de l'existence de centres thermorégulateurs n'ont été apportées cependant que par Ch. Richet (1884), par Ott (1884) et par Aronsohn et Sachs (1885). Ces auteurs ont montré que la piqûre de l'extrémité antérieure du corps strié chez le Lapin détermine une élévation passagère de la température. Il semble bien que la piqûre agisse en excitant certains éléments nerveux car la stimulation électrique de l'aiguille enfoncée produit le même effet. Ces centres réagiraient également aux excitants thermiques directs : Barbour a montré que leur refroidissement détermine l'élévation de température du corps, tandis que leur réchauffement fait baisser cette température.

En dehors du centre siégeant dans le corps strié, on a décrit un centre hypothalamique bien plus important. Isenschmid et Schnitzler, en 1912, ont montré que la piqûre du tuber cinereum détermine une hyperthermie. Ces faits ont été confirmés et précisés par les recherches de Karplus et Kreidl.

La localisation exacte des centres de la régulation thermique est d'ailleurs encore très controversée. Girard a montré il y a longtemps qu'il n'y avait pas moins de dix-sept points dans la paroi du troisième ventricule dont la piqure détermine une élévation de la température. D'après les expériences de Jacoby et Roemer (1912), il semble bien que plus l'excitation est étendue plus l'effet hyperthermisant est intense et durable.

Un certain nombre d'auteurs dont Rogers (1919). Ch. Kayser (1929) ont cherché à localiser d'une façon précise le segment de système nerveux dont l'influence est décisive. Il semble à peu près certain que les hémisphères cérébraux ne jouent aucun rôle direct dans la thermorégulation. (Nous verrons plus loin les réserves qui semblent s'imposer à ce sujet). Le corps strié lui-même quoique son excitation, comme nous l'avons vu, détermine une hyperthermie — n'intervient pas d'une manière décisive. En effet, la section du névraxe immédiatement au-dessous des corps striés n'amène pas le dérèglement de la température, mais la décérébration, selon la technique de Sherrington, c'est-à-dire au bord antérieur du mésencéphale rend l'animal poïkilotherme.

Les véritables centres thermorégulateurs, ceux qui commandent l'homéothermie se trouvent donc dans la région hypothalamique et vraisemblablement au niveau du tuber cinereum. D'après les expériences de Moore il ne semble même pas que ces centres hypothalamiques sont en quelque sorte subordonnés au corps strié ; il s'agit vraisemblablement de deux mécanismes différents dont l'hypothalamique est, sans aucun doute le plus important.

* * *

Le doute plane encore sur la véritable signification des centres régulateurs thermiques. Pour les uns (Hashimoto ; H.-H. Meyer ; etc) le centre thermorégulateur a une spécificité indiscutable. Il existe un groupement cellulaire qui à lui seul règle l'homéothermie. Pour d'autres, en particulier pour Bechterew et pour Tigerstedt, il n'existe rien de semblable. Il y a simplement au niveau de l'hypothalamus un ensemble de centres qui règlent les fonctions végétatives concourant à la régulation thermique : vasomotricité, sudation, métabolisme de l'eau, éliminations diverses, etc.

Il existe d'ailleurs certainement des centres subordonnés à ces centres diencéphaliques car, l'animal privé de ces derniers ne se comporte pas exactement comme un poïkilotherme. Sa température, lorsqu'on l'expose au froid, reste toujours supérieure à celle du milieu ambiant. Il se défend évidemment moins bien contre les différences de température, mais mieux que ne le ferait un animal à sang froid à sa place.

Il semble d'ailleurs, d'après ce qu'affirme Kayser, que la différence entre l'homéothermie et la poïkilothermie est loin d'être aussi tranchée qu'on l'a prétendu. Ce fait a une importance considérable du point de vue qui nous occupe. A l'intérieur d'une même espèce, même chez l'individu identique, les réactions thermiques peuvent être variables selon les circonstances. L'influence de l'âge semble considérable. On sait que la régulation thermique est très imparfaite encore au moment de la nais-

sance ; le nourrisson se défend mal contre les variations de la température extérieure. Il semble, en quelque sorte que l'homéothermie ne s'acquiert que progressivement, d'où la plus grande fréquence des fièvres non infectieuses chez l'enfant, de même que la plus grande facilité de l'enfant à répondre par une ascension thermique intense aux excitants les plus variés.

II

La régulation chimique de la température

Si l'on considère une cellule vivante isolée, cette cellule ne produit de la chaleur que par les réactions chimiques exothermiques dont elle est le siège. Il en est exactement ainsi des organismes plus complexes. Toutes les cellules de cet organisme produisent une certaine quantité de chaleur par les oxydations qui se passent à leur intérieur ; l'ensemble de la chaleur ainsi produite mesure l'intensité du métabolisme de l'animal en question.

Il existe dans l'organisme humain — c'est avant tout celui-ci que nous avons en vue dans ce travail — deux catégories de thermogénèse chimique : une thermogénèse chimique proprement dite qui correspond au métabolisme au repos, sans frisson et sans contraction musculaire volontaire et une thermogénèse chimique produite par le frisson et par la contraction musculaire.

Il est une notion courante sur laquelle nous n'insistons pas que le mouvement musculaire combat efficacement le refroidissement. La contraction musculaire produit de la chaleur par combustion des hydrates de carbone que contient le muscle en quantités importantes.

En dehors de la contraction volontaire il importe de prendre en considération *le frisson* qui constitue chez l'Homme adulte un moyen puissant de la lutte pour l'homéothermie. C'est également une source de la formation pathologique de la chaleur ; on sait le rôle que joue le frisson dans la fièvre. C'est même le frisson qui semble être le moyen le plus rapide pour faire monter la température.

Ch. Richet considère le frisson comme le principal moyen de la thermorégulation chimique. Cependant, Rübenner ; Frank et Voit ; etc. ont pu démontrer que la thermorégulation est encore possible chez l'animal qui ne peut plus faire contracter ses muscles, en particulier chez l'animal curarisé ou à moëlle coupée.

C'est ainsi qu'est née la notion de la thermogénèse chimique proprement dite. Le principal rôle dans cette thermogénèse semble être joué par les glandes et surtout par le foie (Lefèvre). L'importance des tissus glandulaires est démontrée par les expériences de Freund qui, par section dorsale de la moëlle, abolit toute thermogénèse chimique musculaire puis coupe les pneumogastriques sous le diaphragme, extirpe le ganglion étoilé pour priver toutes les glandes de leur innervation. Il semble alors qu'un tel animal est absolument incapable de régler sa température.

En dehors du foie, les glandes à sécrétion interne ne doivent intervenir puissamment dans la régulation thermique, nous y reviendrons dans un des chapitres ultérieurs.

Un très grand nombre d'auteurs pensent que chez l'homme la régulation chimique de la température inter-

vient dans une mesure peu importante par rapport à la régulation physique (Rübner et son école). Nous verrons, en effet que la régulation physique a atteint chez l'Homme une perfection qui permet de présumer de son rôle prépondérant.

III

La Régulation Physique

Alors que la régulation chimique concernait avant tout la production de la chaleur, la régulation physique contrôle sa déperdition, par des mécanismes multiples et de valeurs diverses. Nous n'insistons pas sur les dispositions anatomiques qui protègent l'organisme contre la perte de chaleur par rayonnement : système pileux, pannicule adipeux, etc.

Les grands mécanismes physiques de la régulation thermique qui nous retiendront sont la vasomotricité, la sudation, l'élimination par voie pulmonaire (polypnée thermique).

Il est vraisemblable qu'à côté du frisson, la vasomotricité joue le rôle le plus important dans la thermorégulation. L'importance de cette régulation a été dernièrement démontrée par des expériences de Leriche qui, en pratiquant une sympathectomie périartérielle dans une patte, réussit à rendre cette patte poikilotherme : sa température suit exactement les variations de la température extérieure.

Il faut insister sur le fait que la vasomotricité est réglée dans l'organisme d'une manière telle que cette fonction ne règle pas seulement le rayonnement cutané de la chaleur, mais aussi, indirectement, la régulation

chimique par les glandes. Nous nous expliquons : Lorsqu'un animal est refroidi, l'action du froid sur les terminaisons nerveuses sensibles déclanche une vasoconstriction cutanée réflexe, diminuant considérablement la déperdition de chaleur par la peau. Mais en même temps en vertu de la loi de Dastre et Morat (la vasoconstriction superficielle s'accompagne d'une vasodilatation profonde et inversement), les vaisseaux des viscères se dilatent et les glandes étant le siège d'une vasodilatation intense, voient leur métabolisme s'élever. Dans la lutte contre le froid, c'est le processus inverse qui se produit : vasodilatation superficielle augmentant le rayonnement cutané et vasoconstriction superficielle restreignant la production de chaleur par les glandes.

*
* * *

En réglant l'élimination d'eau par la peau, l'organisme lutte également contre les variations thermiques. On sait qu'en empêchant la sudation on peut provoquer une élévation notable de la température centrale. Chez les animaux qui ne transpirent pas (il n'y a que l'Homme, le Cheval, l'Ane, le Mouton et quelques Singes qui transpirent), l'élimination aqueuse se fait par les poumons. Ch. Richet à qui l'on doit de nombreux travaux sur cette question distingue la polypnée centrale et la polypnée réflexe. La première se produit par l'échauffement du sang arrivant au contact des centres nerveux, la seconde par l'excitation des terminaisons nerveuses par la chaleur. Il est vraisemblable qu'il y a de même de la sudation centrale et de la sudation réflexe.

Kayser a constaté au cours de ses recherches expérimentales que l'hyperthermie par piquûre du tuber produit en même temps de la polyurie. Il semble donc que l'excrétion rénale d'eau, à l'inverse de son excrétion cutanée, produit une élévation thermique. Nous verrons en effet que l'hyperconcentration du sang peut jouer un rôle pathogène dans certaines fièvres (fièvre du lait sec).

IV

La Fièvre Nerveuse

Il est classique qu'un certain nombre d'affections aiguës mais non infectieuses du système nerveux peuvent s'accompagner d'une élévation de la température. Il existe des observations de Charcot, de J.-B. Guyon, de Bourneville concernant des hémorragies cérébrales, des ramollissements et probablement des tumeurs. Charcot attribue cette élévation thermique à la « congestion cérébrale ». On ne peut guère tenir compte des observations trop anciennes car on ne sait pas s'il n'y a pas eu des complications infectieuses (par exemple pulmonaires) qui ont pu être à la base de l'élévation thermique.

Bechterew a fait une étude critique serrée de ces observations et d'observations plus récentes et il admet la possibilité et même la fréquence du symptôme fièvre dans diverses affections du cerveau. La localisation exacte de la lésion ne semble pas jouer un rôle trop important car la compression peut agir à distance. Il existe, en particulier de nombreux cas de fièvre produits par des tumeurs corticales. Ce fait, comme nous l'avons déjà dit plus haut, permet de supposer un rôle du cortex dans la régulation thermique, tout au moins chez l'Homme (Lafora).

Plus compréhensibles sont les fièvres qu'on constate dans les tumeurs du corps strié ou du thalamus. Un certain nombre de ces cas ont été réunis par Bechterew, v. Monakow, Luciani, etc. Le caractère le plus frappant de ces fièvres cérébrales est l'élévation extraordinaire de la température, telle qu'on ne la rencontre guère au cours des infections. Il y a des fièvres qui atteignent jusqu'à 42 à 42°5.

En dehors des hémorragies, des ramollissements et des tumeurs, les traumatismes peuvent s'accompagner également de fièvre. O. Fischer ; Hinsch, etc. ont étudié les divers cas où une lésion cérébrale peut donner à une hyperthermie. Ils signalent la paralysie générale et certaines hémiplegies qui donnent lieu à une « fièvre unilatérale ». Cette hémiplegie thermique doit cependant être distinguée de la véritable fièvre car elle se produit vraisemblablement par une paralysie unilatérale des vasomoteurs.

Il faut également distinguer tous les cas où il y a une contracture musculaire ou des convulsions ; on sait par exemple que dans le tétanos la fièvre élevée n'est pas produite par l'infection, mais par la production exagérée de la chaleur par les muscles.

Citons également un cas très curieux publié récemment par Stelling. Il s'agissait d'un épileptique dont les crises convulsives alternaient avec des crises de narcolepsie ou des poussées subites de température. Il semble donc que la fièvre peut jouer le rôle d'un *équivalent épileptique*.

Il nous semble qu'on peut ranger parmi les fièvres nerveuses un syndrome à pathogénie très discutée ; le

syndrome pâleur et hyperthermie des nourrissons opérés. On sait qu'il s'agit d'une brusque élévation thermique jusqu'à 42° parfois, s'accompagnant d'une pâleur impressionnante des téguments, accélération énorme du pouls, baisse de la tension et mort par syncope cardiaque. Le degré de l'élévation thermique (jusqu'à 42°6) doit déjà faire soupçonner la nature nerveuse de cette fièvre. Ajoutons qu'elle survient presque toujours à la suite d'opérations portant sur la tête : mastoïdite, bec-de-lièvre, angiome de la face (Ombrédanne et Armingeat). Il nous semble qu'on peut ranger ce syndrome parmi les fièvres réflexes individualisées jadis par J.-B. Guyon.

A. Gordon a signalé récemment une autre catégorie de fièvres nerveuses produites par une soustraction de liquide céphalo-rachidien. Se basant sur 250 observations cet auteur déclare que, pour peu que la quantité de liquide soustrait soit abondante, il se produit après la ponction une élévation de température de 0°5 à 1°. Chez les enfants ces réactions sont plus importantes.

* * *

Nous n'avons étudié jusqu'ici sous le nom de fièvres nerveuses que celles qui sont en rapport avec une intervention cliniquement apparente du système nerveux. En réalité, cette notion devrait être étendue à un nombre de cas beaucoup plus grand. Il est évident que presque toujours la fièvre se produit par une altération fonctionnelle de la thermorégulation nerveuse ; il en est ainsi dans l'infection, dans un certain nombre de cas de fièvre toxi-

que, dans les fièvres endocriniennes, etc. On réserve cependant habituellement cette dénomination aux cas que nous avons étudiés plus haut, par une sorte d'opposition à la fièvre infectieuse,

Les fièvres toxiques

On connaît un nombre considérable de substances toxiques qui sont capables de provoquer une élévation de la température, cependant, la fièvre n'est pas considérée généralement comme un des symptômes de l'empoisonnement. La raison en est sans doute que l'élévation thermique dans les intoxications n'existe que lorsque d'importantes manifestations nerveuses sont survenues dont l'intensité masque tout autre signe.

Il existe ainsi des délires toxiques dont le plus connu est le délire alcoolique et aussi le délire salicylé. Il existe dans ces cas-là une élévation thermique considérable, mais elle accompagne un ensemble d'agitation nerveuse et psychique tel que sa valeur sémiologique en est considérablement diminuée.

Comme la symptomatologie nerveuse et psychique le laisse prévoir ces fièvres toxiques sont en réalité des fièvres nerveuses par intoxication de certains centres cérébraux que nous avons vu plus haut.

* * *

Les substances minérales déterminent exceptionnellement l'élévation de la température. Aussi, les cas étiquetés *fièvre thermique* nous paraissent actuellement dif-

ficiles à expliquer. Il semble cependant qu'elles s'observent surtout dans les stations d'eau sulfureuses. Or, Lœper et Bory ont montré que l'huile soufrée peut produire une élévation thermique. C'est actuellement la seule explication que nous pouvons proposer.

* * *

Il semble que la presque totalité des corps susceptibles de provoquer la fièvre sont de nature protéique. Ch. Richet a déjà pu provoquer la polypnée centrale chez le chien en faisant ingérer des albumines à action dynamique spécifique élevée. Le choc protéique s'accompagne régulièrement d'une poussée fébrile.

Un cas très intéressant de cette fièvre protéique est la *fièvre du lait sec* observée chez le nourrisson (Debré et Sémalaigne). Elle consiste en une élévation thermique considérable survenant chez de jeunes enfants nourris avec de la poudre de lait. Cette fièvre est absolument monosymptomatique. Le tout a bien les allures d'un choc et c'est l'avis de Dorlencourt. Cependant, Debré et Lelong, se basant sur le fait que la dilution convenable du lait empêche la production de l'hyperthermie, proposent l'explication suivante : « Tout se passe comme si la température de l'enfant était le résultat d'un équilibre entre la chaleur dégagée par le métabolisme de la poudre de lait sec ingérée d'une part et d'autre part, le refroidissement périphérique obtenu par l'évaporation de l'eau dont dispose le nourrisson au niveau de la peau et du poulmon ». Il semble donc, tout au moins chez le

jeune enfant, que la soustraction d'une quantité trop abondante d'eau à l'organisme amène l'hyperthermie.

En dehors des protéines étrangères, les propres protéines de l'organisme ou leurs produits d'autolyse peuvent amener la fièvre. Celle-ci est en effet très commune au cours de la résorption d'un hématome, au cours de la résorption des déchets d'un traumatisme, etc. L'action hyperthermisante de l'hémoglobine a été expérimentalement étudiée par Hazars et Lardé qui produisent une élévation notable de la température par des injections de globules rouges laqués.

Le rôle des produits autolyse dans la fièvre a encore son importance au point de vue de la pathologie générale de la fièvre dans les infections et aussi dans certains cas de tumeurs malignes. On peut se demander si, dans la fièvre, ce sont les toxines microbiennes qui sont les agents directs de l'hyperthermie ou bien si celle-ci est le résultat de la destruction des globules blancs. Expérimentalement, le produit de désintégration des globules blancs, les nucléines, sont des agents hyperthermisants puissants et sûrs.

Bien que la fièvre ne fasse pas partie de la symptomatologie habituelle des cancers, il existe des cas incontestables où des cancers non infectés se sont accompagnés d'un état fébrile prolongé. Le fait ne peut être pris en considération que dans les cancers d'organes fermés non exposés à l'infection. Les cas de cancer de l'estomac, du rectum, etc., à forme fébrile sont toujours suspects d'infection. Mais il y a des cancers du foie, des cancers aigus du sein, etc., qui s'accompagnent d'une température qu'on ne peut attribuer qu'à la mise en circulation

d'un produit toxique ayant pris naissance au niveau de la tumeur. Les cas de fièvre qu'on a signalé au cours du traitement radiothérapique ou curiethérapique des cancers sont vraisemblablement attribuables à une autolyse de la tumeur.

* * *

Nous connaissons actuellement une substance-type qui détermine expérimentalement la fièvre sans aucune intervention du système nerveux, par une action purement cellulaire. La dinitro-naphtol détermine en effet la fièvre en augmentant le métabolisme cellulaire et en facilitant la combustion du glycogène musculaire (Heymans et Van Uytvanck). L'existence d'une telle fièvre montre que la pathologie peut parfois réaliser ces mêmes cas, dans des conditions que nous ne connaissons pas encore.

VI

Les fièvres endocriniennes

Expérimentalement l'influence des glandes à sécrétion interne sur la thermogénèse est indiscutable. Deux de ces glandes, le corps thyroïde et les capsules surrénales interviennent certainement et d'une façon importante ; deux autres, l'hypophyse et les glandes génitales ont une action probable et les autres ont toutes été étudiées à ce point de vue là.

Personne ne conteste plus que l'injection d'extrait thyroïdien ou de thyroxine élève régulièrement le taux des échanges, par conséquent la production de la chaleur. Il s'agit là d'ailleurs d'une action cellulaire directe, comparable grossièrement à l'effet de la substance étudiée ci-dessus : le dinitro-naphtol. Krogh a cru pouvoir attribuer l'action de la thyroxine à une stimulation nerveuse, mais l'abolition de l'action de cette substance par la section des nerfs ne s'est pas montrée constante.

Cliniquement, on a décrit plusieurs fois la fièvre parmi les symptômes de l'hyperthyroïdie confirmée. Spinelli l'a constaté encore tout dernièrement résistant même à l'intervention chirurgicale.

Léopold-Lévi a fait jouer un rôle important à la thermogénèse thyroïdienne dans les cas disparates qu'on désigne sous le nom de fièvre cryptogénétique des enfants. Cet auteur attribue la plupart de ces fièvres à l'instabilité thyroïdienne qui peut entraîner une instabilité

thermique. La fièvre thyroïdienne pourrait revêtir trois formes principales :

a) fièvre passagère et peu élevée sous l'influence d'une fatigue, une émotion ;

b) fièvre assez élevée et persistant plusieurs jours ou même semaines ;

c) fébricule continue et persistante pendant des mois et des années.

*
* *

Le rôle des surrénales dans la thermogénèse a été surtout prouvé expérimentalement. L'injection d'adrénaline détermine une augmentation des échanges (La Franca). Cette augmentation n'aurait plus lieu après ablation du foie. Le mode d'action de l'adrénaline est donc probablement celui d'une combustion exagérée du glucose.

Le rôle de l'hypophyse serait prouvé par l'existence de fièvre dans certaines tumeurs hypophysaires, mais il est probable qu'il s'agit d'une action des centres nerveux voisins dont le rôle, comme nous l'avons vu, est solidement établi.

Quant aux glandes génitales, leur action semble également hyperthermisante. On sait que certaines femmes présentent au moment de leurs règles une poussée de température. La poussée menstruelle a été particulièrement étudiée chez les tuberculeuses.

L'extrait testiculaire aurait une action sur le métabolisme de base, mais il n'est pas du tout certain qu'il s'agisse d'un effet spécifique.

VII

La fièvre par carence

Les troubles que la carence en une des vitamines apporte dans les échanges de l'organisme sont de plus en plus connus. Pour ce qui concerne la production de chaleur, jusqu'ici seules les vitamines B et C ont été étudiées.

La carence en vitamine B n'apporte pas l'hyperthermie, mais, comme l'ont montré Mme Randoin et Simonnet, le pigeon carencé en cette vitamine réagit beaucoup plus à l'action hyperthermisante du dinitrophénol 1, 2, 4, vraisemblablement à cause d'un trouble du métabolisme intermédiaire du glucose. Le sujet carencé se comporte comme s'il recevait un excès de glucose et cet excès de combustible ne demande qu'à produire de la fièvre lorsque la combustion est activée par le dinitrophénol.

Plus intéressants sont les cas de *fièvres scorbutiques*, constatés en clinique par Netter, Marfan, Comby, etc., et démontrées expérimentalement par Mouriquand, Schoen et Popotas. Cliniquement, en effet, on ne peut être jamais sûr si la fièvre est due à la carence ou à une infection surajoutée, mais l'expérimentation a pu trancher la question.

Les auteurs ont constaté huit jours environ après la privation de vitamine C une élévation constante de la

température des cobayes en expérience. Cette fièvre persiste tant que la carence est maintenue et elle cesse dès qu'on administre les aliments contenant de la vitamine C. Parfois, il est même nécessaire de donner un excès de vitamines pour faire descendre la température.

Il ne semble pas s'agir d'un effet de l'inanition globale qui détermine plutôt une hypothermie.

VIII

Considérations cliniques

Nous pensons avoir apporté dans le présent travail quelques preuves en faveur de la réalité et la possibilité d'hyperthermies en dehors de l'infection. Certains de ces cas, comme nous l'avons vu, sont classiques et sont décrits par tous les auteurs. Ceci n'empêche pas que fièvre est devenue peu à peu synonyme d'infection.

Il est bien entendu que pratiquement on n'a jamais le droit de conclure à une fièvre non infectieuse avant d'avoir recherché la possibilité d'une maladie microbienne. Ceci surtout dans les cas de fièvres prolongées qui sont si fréquentes chez l'enfant.

Au point de vue de la clinique, il y a d'ailleurs lieu d'établir une distinction nette entre l'enfant et l'adulte. Nous examinerons rapidement la conduite à tenir pratique dans les deux cas. Nous avons, bien entendu, en vue uniquement les fièvres dont l'origine infectieuse n'est pas manifeste.

* * *

Chez un enfant qui présente une fièvre prolongée ou des poussées thermiques plus ou moins espacées, sans cause apparente, la première idée qui vient est celle d'une tuberculose. C'est donc la tuberculose qu'il faut

éliminer en premier lieu, par l'examen clinique, par l'exploration radiologique et surtout par la cuti-réaction à la tuberculine.

Lorsqu'on a acquis la conviction qu'il ne peut s'agir de tuberculose, alors on tend à éliminer les infections intestinales, rhino-pharyngées, etc., qui peuvent fort bien rester latentes. Ce n'est qu'après toutes ces possibilités qu'on pourra penser à une fièvre non infectieuse et en particulier à une fièvre endocrinienne par instabilité thyroïdienne.

Comme nous l'avons déjà noté, l'enfant n'est pas encore complètement homéotherme. Pour peu que son système nerveux ou son système glandulaire soient déréglés, il présente facilement des poussées d'hyperthermie, sans qu'il s'agisse pour cela d'un trouble pathologique bien grave. C'est parfois un grand soulagement que de savoir un enfant atteint simplement d'instabilité thermique au lieu de tuberculose ou d'une septicémie plus ou moins grave.

* * *

Chez l'adulte, on doit être encore plus circonspect pour poser le diagnostic d'une fièvre non infectieuse. Dans la plupart des cas, il s'agit en effet d'infection plus ou moins latente ou bien l'origine nerveuse ou toxique de la fièvre se décèle par d'autres manifestations.

Une fièvre cryptogénétique dont l'origine infectieuse a été soigneusement éliminée pourrait alors être due soit à une hyperthyroïdie fruste et latente soit éventuellement à une tumeur cérébrale. Mais jusqu'ici on n'a pas

signalé de ces maladies se décelant uniquement par la fièvre.

*
* * *

En somme, la valeur sémiologique de la fièvre en dehors de l'infection est minime. Alors que l'élévation thermique constitue un symptôme très important de toute infection, la fièvre s'accompagne en dehors des causes microbiennes d'un cortège de signes tel que la fièvre passe au second plan.

Il nous a semblé cependant que la connaissance de l'hyperthermie non infectieuse avait son importance au point de vue du pronostic. Rien de plus inquiétant qu'une fièvre qui reste mystérieuse ; on craint en sa présence les maladies les plus graves. Il est peut-être dangereux de l'attribuer trop facilement à un déséquilibre métabolique, mais il est bien réconfortant de savoir, après s'être épuisé en conjectures, que cette fièvre peut être due à un trouble fonctionnel d'une bénignité absolue.

Ces fièvres ont leur importance thérapeutique aussi. La médecine moderne ne combat plus guère la fièvre, sauf dans les petites infections légères ou dans les cas où elle est trop prolongée et peut aggraver un état général déjà précaire. Il n'y a en effet aucun intérêt à supprimer la fièvre dans une maladie infectieuse aiguë, dans laquelle son rôle peut être favorable.

Par contre, rien ne s'oppose à ce qu'on fasse cesser les fièvres nerveuses ou les fièvres endocriniennes, sans parler des fièvres toxiques et des fièvres par carence où une thérapeutique étiologique s'impose.

CONCLUSIONS

1° Dans les organismes homéothermes il existe un appareil nerveux de la thermorégulation. Le principal centre de cet appareil semble être localisé au niveau du tuber cinereum. Sa piqûre détermine l'hyperthermie et son ablation provoque l'abolition de l'homéothermie.

2° Le système nerveux règle la production de chaleur par des moyens chimiques ; contrôle de la combustion cellulaire des glucides, contraction musculaire volontaire et surtout le frisson qui est un moyen puissant de la régulation thermique.

3° Les moyens physiques de la thermorégulation visent avant tout la régulation de la déperdition calorique par la vasomotricité et l'élimination cutanée ou pulmonaire d'eau. Cependant, la vasomotricité étant donnée ses réactions cutanées et viscérales de sens contraire, règle en même temps le travail glandulaire.

4° Bien que la cause la plus commune de la fièvre soit l'excitation des éléments nerveux thermorégulateurs par les produits microbiens ou par le produit d'autolyse des leucocytes, l'hyperthermie peut être très bien réalisée par une atteinte non infectieuse du mécanisme thermorégulateur. Il y a lieu d'insister surtout sur l'imperfection de ce mécanisme chez les enfants. Les individus jeunes semblent réagir avec une grande facilité à tous les stimuli par une ascension thermique.

5° Les hémorragies cérébrales, les ramollissements, les tumeurs des diverses régions de l'encéphale, la paralysie générale, etc., peuvent s'accompagner d'hyperthermie. Nous avons noté également l'action pyrétogène de certaines excitations réflexes et des soustractions de liquide céphalo-rachidien.

6° En dehors de certaines substances toxiques proprement dites, nous avons insisté sur le rôle hyperthermisant des autolysats d'organes, expliquant les fièvres observées dans la résorption des hématomes et parfois au cours des tumeurs malignes.

7° Parmi les fièvres endocriniennes on a pu individualiser cliniquement la fièvre thyroïdienne. En effet, ce facteur doit intervenir dans la fièvre cryptogénétique des enfants. La carence en vitamine C est susceptible également d'être une cause d'hyperthermie.

Vu : le Doyen,
G. ROUSSY.

Vu : le Président de Thèse,
M. LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ARONSOHN ET SACHS. — Die Beziehungen des Gehirns zur Körperwärme und zum Fieber. *Fflüger's Arch.* 1885, 37, 232.
- BARBOUR. — Die Wirkung unmittelbarer Erwärmung und Abkühlung der Wärmesentra auf die Wärmeregulation. *Arch. exp. Path. u. Pharm.* 1912, 70, 1.
- BECHTEREW. — Les fonctions bulbo-médullaires. Paris, Doin, 1920.
- DEBRÉ ET LELONG. — Sur la physio-pathogénie de la fièvre du lait sec. *C. R. Soc. Biol.* 1930, 105, 694.
- DUCUING ET GUILHEM. — Curithérapie du cancer du col et température. *Presse Méd.* 8 juillet 1933.
- FISCHER O. — Zur Frage der zerebralen und der halbseitigen Fieber. *Zeitschr. f. d. ges. Neur. et Psych.* 1920, 22, 281.
- FRANK ET VOIT. — Der Ablauf der Zaersetzungen im tierischen Organismus nach Kür. *Zeitschr. f. Biol.* 1901, 42, 309.
- FREUND. — Die Bedeutung der Vagi für die Wärmeregulation. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1913, 42, 295.
- GIRARD. — Contribution à l'étude de l'influence du cerveau sur la chaleur animale ou sur la fièvre. *Arch. Phys. norm. et Path.* 1886, 8, 281.

- GORDON. — La relation du liquide céphalo-rachidien avec la température du corps humain. *Revue Neur.* 1929, 2, 44.
- GUYON. — Hyperthermie centrale causée par les lésions du cerveau. *Arch. Méd. Chir. et Anat. path.* 1894, t. 18.
- HAZARD ET LARDÉ. — Hyperthermie provoquée chez le lapin par injection intraveineuse d'eau distillée et de globules laqués. *C. R. Soc. Biol.* 1932, 111, 884.
- HINSCH. — Ueber Gehirnfieber. *Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych.* 1920, 54, 303.
- KAYSER. — Contribution à l'étude du mécanisme nerveux de la régulation thermique. *Ann. de Phys. et Phys. Chimie bi l.* 1929, 5, 1.
- ISENCHMID ET SCHNITZLER. — Beitrag zur Localisation der Wärmeregulation im Zwischenhirn. *Arch. exp. Path. u. Pharm.* 1914, 76, 202.
- JACOBY ET ROEMER. — Beitrag zur Erklärung der Wärmestichhyperthermie. *Arch. exp. Path. u. Pharm.* 1912, 70, 149.
- KARPLUS ET KREIDL. — Gehirn und Sympathicus. *Pflüger Arch.* 1910, 133, 401.
- LAFORA. — La fièvre et la tachycardie dans les tumeurs cérébrales. *Rev. Neur.* 1929, 2, 499.
- LEFÈVRE. — Sur la puissance thermogène du foie. *C. R. Soc. Biol.* 1914, 2, 537.
- LERICHE. — De la sympatherctomie périartérielle. *Presse Méd.* 1917, n° 50.
- LÉVI L. — Contribution à l'interprétation de la fièvre cryptogénétique. *Soc. Méd. Hôp.* 6 juin 1919.

- LOEPER ET BORY. — Le soufre en biologie et en thérapeutique. Paris, Doin, 1931.
- MEYER H.-H. — Théorie des Fiebers und seine Behandlung. *Congr. allem. de Méd. int.* 1913.
- MOURIQUAND, SCHOEN ET POPOTAS. — Les fièvres par carence alimentaire. *C. R. Soc. Biol.* 1931, 108, 1121.
- OMBRÉDANNE ET ARMINGEAT. — Rapport sur le syndrome pâleur hy ethermie du nourrisson opéré. *Congr. fr. de Pédiatrie*, 1929.
- OTT. — The relation of nervous system to the temperature. *J. of nerv. and ment. dis.* avril 1884.
- RANDION ET SIMONNET. — Action du dinitrophénol sur la thermogénèse. *Soc. Chim. Biol.* 1 déc. 1931.
- RICHET Ch. — Influence du système nerveux sur la calorification. *Acad. Sc.* 13 avril 1885.
- ROGERS. — The relation of cerebral hemispheres to the sympathetic nervous system. *Amer. J. of Phys* mars 1921.
- RUBNER. — Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. Wien, 1902.
- SANDERS. — Ezn. Die respiratorische Gasaustausch. *Sachs. Ges. der Wiss.* 1867, p. 58.
- STERLING. — Les crises de fièvre et de sommeil dans l'épilepsie. Vo. jubil. de Marinesco, 1933, p. 635.
- Van UYTVANCK. — Origine pééiphérique de l'action hyperthermisante du dinitroènaphtol. *C. R. °Soc. Biol.* 1931, 106, 477.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	9
I. — La régulation nerveuse centrale de la température	13
II. — La régulation chimique de la température....	17
III. — La régulation physique.....	20
IV. — La fièvre nerveuse.....	23
V. — Les fièvres toxiques.....	27
VI. — Les fièvres endocriniennes.....	31
VII. — La fièvre par carence.....	33
VIII. — Considérations cliniques.....	35
Conclusions	39
Bibliographie	41

